

Кардиопулмонално увреждане при болни с β -таласемия – съвременна диагностика, оценка и поведение – част I

Д-р Иван Чакъров,¹ д-р Румен Маринов,² д-р Георги Тонеv,⁴
доц. Татяна Влайкова,³ доц. Петрана Чакърова,¹ доц. Пенка Переновска⁵

¹Катедра „Педиатрия”, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора,

²НЦССЗ- НКБ, София

³Катедра „Химия и биохимия”, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора,

⁴Медицински център ПроВита, София

⁵Клиника по детски болести, УМБАЛ “Александровска”, София

Резюме

Сърдечната недостатъчност, получена в резултат на натрупване на желязо в сърцето, отговаря за приблизително 70% от смъртните случаи при регулярно трансфузирани пациенти с β -таласемия. Сърцето има сравнително по-ниска антиоксидантна защита и затова е уязвимо към причинени от желязото пероксидни увреждания. Сърдечната недостатъчност при пациенти с β -таласемия се изразява главно в левокамерна дисфункция. Като пациентите с β -таласемия майор, така и тези с β -таласемия интермедия имат уникален хемодинамичен модел, съвместим с деснокамерна кардиомиопатия и белодробна хипертония, като допълнение на левовентрикулните нарушения. Ендоартериалната дисфункция е ключът към патогенезата на белодробната артериална хипертония (ПАХ).

В настоящото проучване бяха включени 54 пациенти с β -таласемия майор, на които беше проследено в динамика феритиновото ниво, неговата връзка с пропептида на хепсидин, мониторинг на ехокардиографските промени в динамика, особено на EFLV. На голяма част от болните беше определена степента на натрупване на желязо в миокарда чрез T2* MRI и динамичните промени в EFLV според вида на използвания хелатор.

Извършено беше функционално изследване на белия дроб и беше определена корелацията между вентилаторните нарушения и ехографските промени (касаещи деснокамерното увреждане). Определена беше генетичната предиспозиция към кардиачна сидероза чрез определяне на генни полиморфизми.

Анализът на получените резултати показва, че превенцията на натрупаното желязо е основна цел в хода на лечението на тези болни.

Ехокардиографското изследване позволява перманентна и достъпна информативна преценка през целия възрастов период на болните с β -таласемия.

Съдържанието на желязо в черния дроб и сърцето не е

винаги съпоставимо при отделните пациенти. То трябва да бъде коректно оценявано чрез T2* MRI изследване.

Ключови думи: β -таласемия, желязно свръхобременяване, хелатор, хепсидин, генни полиморфизми, ехокардиография, T2* MRI.

Cardiopulmonary Impairment In Patients With β -thalassaemia – Contemporary Diagnostics, Evaluation And Therapeutic Approach – Part I.

Ivan Chakarov,¹ Rumen Marinov,² Georgi Tonev,⁴ Tatyana Vlaykova,³ Petrana Chakarova,¹ Penka Perenovska⁵

¹Dept. of Pediatrics, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora

²NCCVD-Sofia

³Dept. Of Chemistry and Biochemistry, Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora

⁴Medical Center ProVita, Sofia

⁵Clinic of Pediatrics, University Hospital, Sofia

Abstract

Heart failure, which is a result from the iron overload in heart, is the reason for 70% of mortality in patients with β -thalassaemia regularly blood transfused. Heart possesses relatively low antioxidant defense leading to higher vulnerability to peroxide damages. The heart failure of patients with β -thalassaemia is demonstrated mainly by left ventricular dysfunction. Both patients with β -thalassaemia major and β -thalassaemia intermedia have unique hemodynamic pattern compatible with right heart failure and pulmonary hypertension in addition to the left ventricular disturbances. The endoarterial dysfunction is the key to the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (PAH).

In the current study there were involved 54 patients with β -thalassaemia. We followed-up the level of ferritin and its cor-

relation with the propeptide of hepcidin and monitored the echocardiographic changes particularly of EFLV. The degree of iron overload in heart of most of the patients was evaluated by T_2^* MRI. We estimated the changes of EFLV according to the type of applied chelator.

There was performed a functional examination of the lung and a correlation between ventilation disturbances and echocardiographic changes related to the right ventricular dysfunction was assessed. We also evaluated the genetic susceptibility to the cardiac siderosis.

The analyses of the results showed that the prevention of iron overload is the main goal in the therapeutic approach of the patients with β -thalassaemia.

The burden of iron in liver and heart is not always comparable in patients. That's why it should be correctly estimated by T_2^* MRI examination.

Key word: β -thalassaemia, iron overload, chelator, hepcidin, gene polymorphisms, echocardiography, T_2^* MRI.

Въведение

В света за година се раждат 600 000 деца с β -таласемия майор. Мутациите в β -глобиновия ген са причина за дефектна еритропоеза, която при хомозиготите рефлектира до тежка анемия, ставаща причина за индивидуална зависимост и доживотни хемотрансфузии. От това следва развитието на желязно свръхобременяване, което е причина за кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност – главна причина за смърт при болни с β -таласемия майор.

Сърдечната недостатъчност, получена в резултат на натрупване на желязо в сърцето, отговаря за приблизително 70% от смъртните случаи при регулярно трансфузирани пациенти с β -таласемия.^{1, 2, 3, 4} Връзката на натрупването на желязо в сърцето, с натрупването на желязо в цялото тяло, както и концентрацията на желязо в черния дроб (LIC) и серумния феритин е много сложна. Мониторингът на LIC и серумния феритин отделно може да не отразява съвсем точно натрупването на желязо в сърцето, поради действието на различните механизми за освобождаване на постъпилото желязо от кардиомиоцитите и хепатоцитите. Различните ефекти върху сърцето от хелатиращата терапия и възможността за индивидуално вариране в генетичния контрол върху натрупаното желязо също влияят върху тези разлики:

- Всички наблюдавани усложнения са свързани с желязното обременяване.

- Повишената желязна абсорбция е обратно пропорционално свързана с хемоглобиновото ниво.

- Желязната абсорбция има вторична роля при регулярно трансфузирани пациенти, когато еритропоезата е супресирана.

- Хепсидиновото ниво се повишава след хемотрансфузии при пациенти с β -таласемия.⁵

- Маркери на пренатрупване с желязо са нетрансфузионно свързаното желязо (NTBI), лабилното плазмено желязо (LPI) и хелираното желязо.⁶

Дори и без високо ниво на желязо в тъканите, сърцето може да бъде увредено от високото ниво на желязо в кръвната плазма. Сърцето има сравнително по-ниска антиоксидантна защита и затова е уязвимо към причинени от желязото пероксидни увреждания. Неговото увреждане може да се обясни с различната пропускливост на калциевите канали от L-тип за дивалентните катиони, които са високо капацитетни пътища за проникване на дивалентно желязо в миокарда.

Сърдечната недостатъчност при пациенти с β -таласемия се изразява главно в левокамерна дисфункция, причинена от претоварване с желязо, натрупано от перманентни хемотрансфузии.⁷

До края на 1990 г. възможностите за определяне риска от сърдечно увреждане се свеждаха до:

- Възраст – ранна зряла възраст; слаб комплайанс и висок товар на желязо;
- слаб комплайанс на хелация;
- предишен сърдечен проблем;
- високи средни стойности на феритина;
- ендокринопатии.

Това беше причината да се пропускат много пациенти, нуждаещи се от интензивен режим на хелиране; както и свръхтретиране на пациенти в нерискова зона.^{8, 9}

Материал и методи на изследване

В настоящото изследване бяха включени 54 пациенти с β -таласемия, на които се провежда лечение в таласемичните центрове в България, функциониращи към клиниките по педиатрия на университетски болници в София, Пловдив, Стара Загора, Варна и Плевен (фиг. 1).



Фиг. 1. Таласемични центрове в България, функциониращи към клиниките по педиатрия на университетски болници в София, Пловдив, Стара Загора, Варна и Плевен

Изследваната група се състоеше от 29 (53.7%) момчета и 25 (46.3%) момичета. Болните бяха разделени в 3 възрастови групи: от 6 до 10 години – 9 болни (16.7%); от 11 до 14 години – 8 болни (14.8%); над 15 години 37 болни (68.5%).

Статистически анализи

Статистическите анализи бяха осъществени с пакет от статистически програми за Windows, StatView™ версия 4.53 (Abacus Concepts Inc., Berkeley, California, USA). Основните дескриптивни статистически величини на вариационните променливи: средна аритметична стойност, медиана и стандартно отклонение (SD) бяха изчислявани съобразно стандартните методи. Разликите между средните стойности на количествените (вариационни) променливи бяха оценявани с помощта на нечифтния *t*-тест за 2 независими групи (Unpaired *t*-test) и ANOVA тест за повече от 2 независими групи. При всички анализи, параметрите и разликите с ниво на значимост <0.05 ($p < 0.05$) са считани за статистически значими.

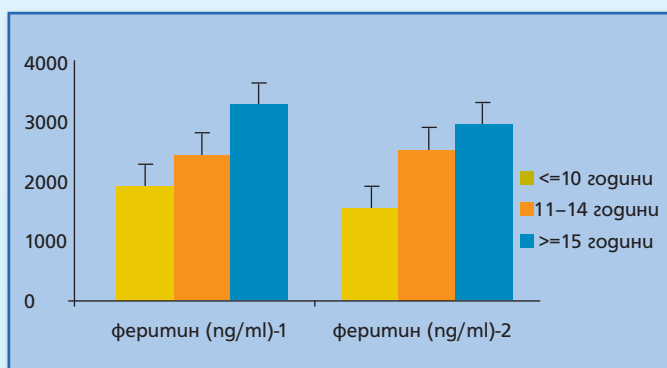
Резултати и дискусия

На фиг. 2. са представени резултатите от проследеното в динамика феритиново ниво в трите възрастови групи и е видно по обяснените по-горе причини, че то е най-високо във възрастовата група над 15 години.

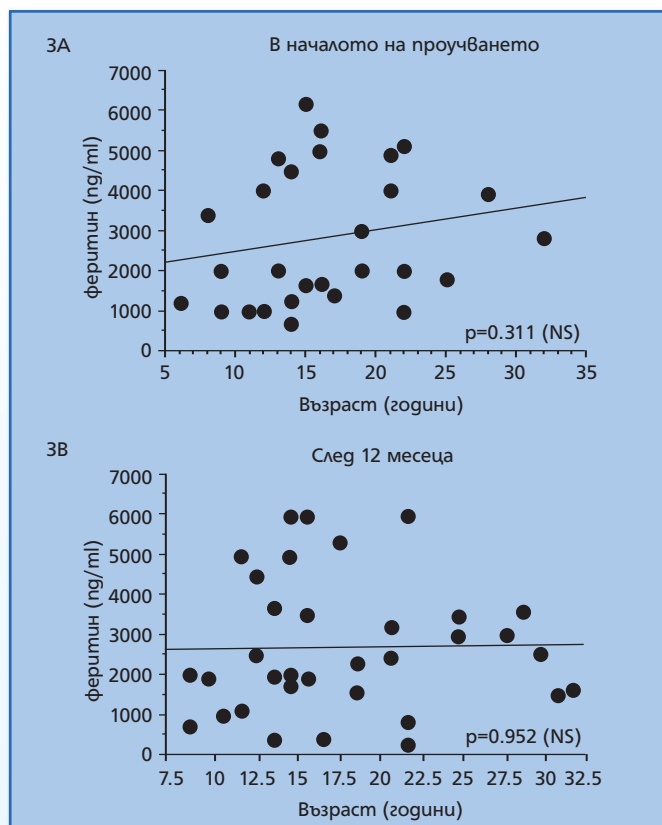
Положителната корелация между феритиновото ниво и възрастта като графичен израз е представена на фиг. 3А и 3В.

На 50 от болните беше извършено ехокардиографско изследване с ехокардиограф Аюка SSD 4000. Получените резултати при инициалното ехографско изследване дадоха основание болните да се разделят на: първа група с EFLV (%) ≤ 65 – 34 болни (68%); втора група с EFLV (%) >65 – при 16 болни (32%).

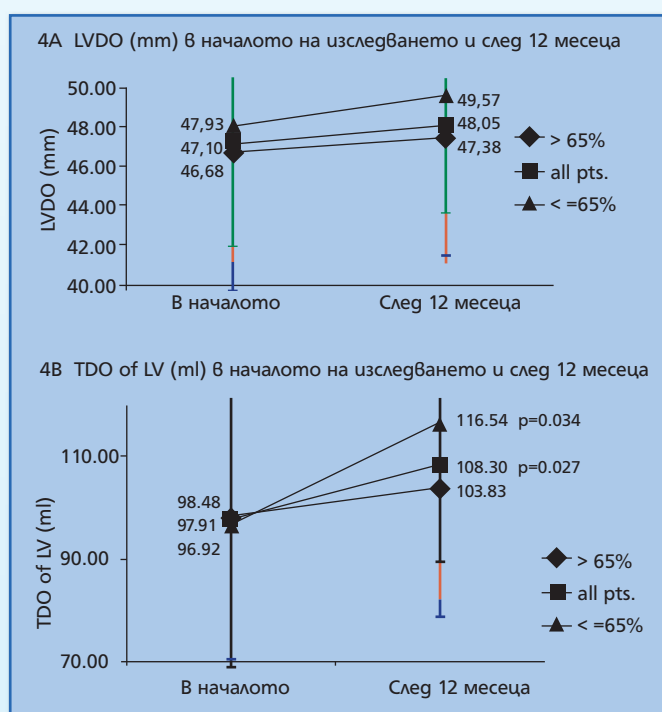
Направена беше ехографска оценка и на LVDD (mm) и на TDOLV (ml), което е показано на фиг. 4А и 4В.



Фиг. 2. Феритиново ниво в три възрастови групи (преди стартиране на изследването и след 12 месеца)



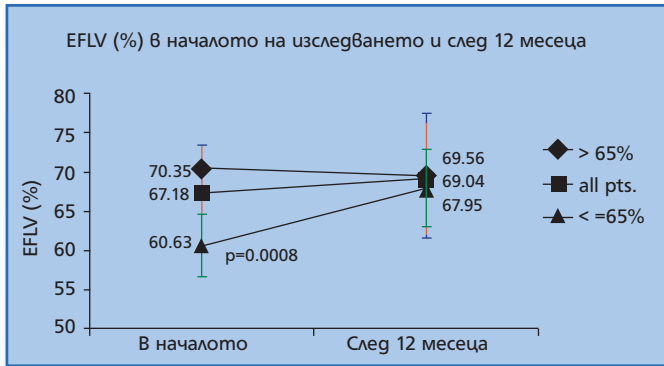
Фиг. 3А и 3В. Корелация между феритиновото ниво и възрастта



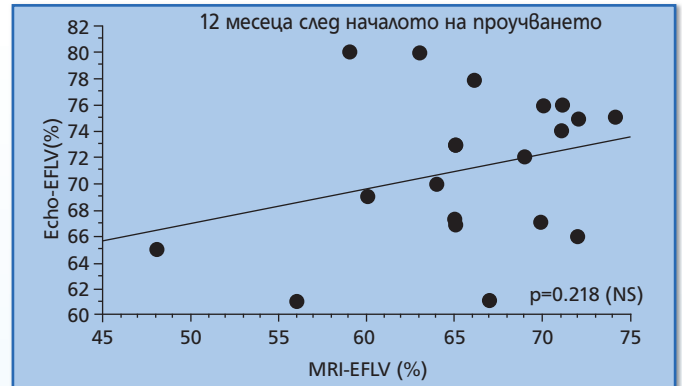
Фиг. 4А и 4В. Ехографска оценка на LVDD (mm) и на TDOLV (ml)

Проследени в динамика, двата показателя показват макар и слаба негативна динамика (след 12 месеца от началното изследване) на сърдечното натоварване и в двете групи.

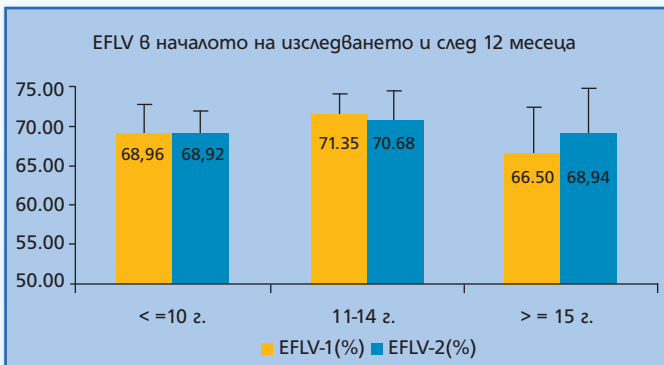
За разлика от тях, промяната в EFLV показва тенденция за динамично подобряване при групата с EFLV <65 % (фиг. 5).



Фиг. 5. Промяната в EFLV при групата с EFLV <65%



Фиг. 8. Графичен израз на корелацията на показателя EFLV, изследван по двата метода

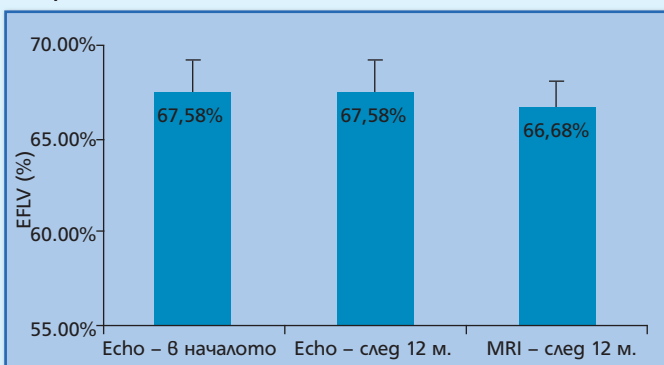
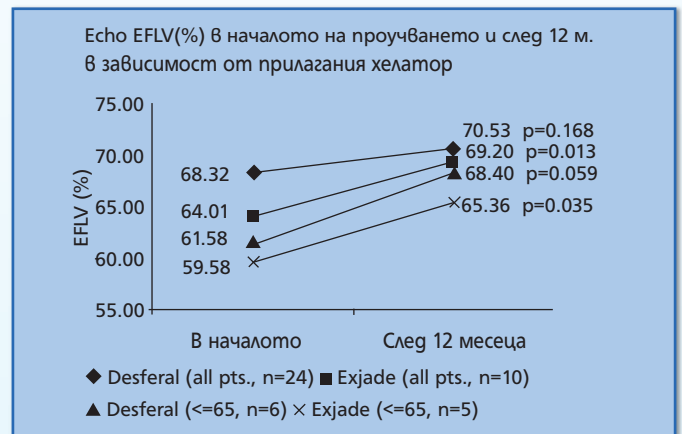


Фиг. 6. EFLV във възрастовата група над 15 години

От анализа на резултатите от ехографското изследване, показани на фиг. 6 (според възрастта), е видно най-значимо подобряване на EFLV във възрастовата група над 15 години. Най-вероятно това е свързано с високата отговорност и критичност на болните към редовните хемотрансфузии и оптимално хелиране. Това дава основание за оптимизъм по отношение продължителността и качеството на живот при нашите болни с β -таласемия.

За преценка на достоверността на ехографския показател EFLV на 22 болни беше направена T_2^* MRI оценка на този показател. Получените резултати са представени на фиг. 7, от които се вижда, че няма статистически значима разлика между измерения показател (EFLV) по двата метода.

Графичен израз на корелацията на показателя EFLV, изследван по двата метода, е показан на фиг. 8.

Фиг. 7. T_2^* MRI оценка на ехографския показател EFLV

Фиг. 9. Анализ на промяната в показателя EFLV в зависимост от прилагания хелатор

Анализът на промяната в показателя EFLV (фиг. 9), в зависимост от прилагания хелатор, дава основание да направим следното заключение.

Най-значимо позитивно се повлиява този показател при хелирани с Exjade, следвано от приложението на Desferal. Тези заключения са валидни и за двете групи изследвани болни: с EFLV над 65% и под 65%. Поради все още малкия брой болни, хелиращи се с Ferriprox /Desferal или монохелирани с Ferriprox, на този етап не могат да бъдат направени статистически значими изводи.

Литература

- Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331:574–578.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850:227–231.
- Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine – or deferiprone-treated patients with thalassaemia major. *Blood* 2006; 107:3733–37.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De SP et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187–1193.
- Ganz T. Hcpidin a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102:783–788.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.